



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96137 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

A61K 31/4425 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 9/00

A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКА ФОРМА З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ 3-ГІДРОКСИ-6-МЕТИЛ-2-ЕТИЛПІРИДИНУ СУКЦИНАТУ (МЕКСИДОЛ) ТА СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ

1

(21) а200805779

(22) 05.05.2008

(24) 10.10.2011

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) ТІМКО ВОЛОДИМИР ГРИГОРОВИЧ, ГОМ-  
ЖИН АНДРЕЙ МІХАЙЛОВИЧ, RU(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-  
ЛЬНІСЮ НАУКОВО-ВИРОБНИЧА ФІРМА "МІКРО-  
ХІМ"

(56) UA 74283 C1, 15.11.2005 (3 сторінки)

RU 2 205 640 C1, 10.06.2003 (3 сторінки)

RU 2 145 855 C1, 27.02.2000 (10 сторінок)

RU 2 065 299 C1, 20.08.1996 (9 сторінок)

RU 2 144 822 C1, 27.01.2000 (8 сторінок)

(57) 1. Фармацевтична композиція, яка містить 3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинат (мексидол), яка **відрізняється** тим, що являє собою пероральну множинну дозовану форму (сфероїди) з модифікованим характером вивільнення 3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинату, одиниця дози якої містить мексидол у кількості 30,0-70,0 мас. %, як модифікатор вивільнення - похідні целюлози, поліакрилові смоли у кількості 1,0-20,0 мас. %, як наповнювач - мікрокристалічну целюлозу у кількості 20,0-50,0 мас. %, ковзкі речовини, та складається з декількох груп сфероїдів з метою отримання як відносно швидкого настання дії, так і підтримки терапевтично активної концентрації у плазмі протягом, принаймні, 12 годин.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як модифікатор вивільнення використовують гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу та/або прості ефіри целюлози.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як модифікатор вивільнення використовують Eudragit NE 30D або Eudragit RS, або Eudragit RL, або їх суміші.

2

4. Спосіб отримання множинної дозованої форми з модифікованим вивільненням у вигляді сфероїдів за будь-яким з пп. 1-3 шляхом змішування порошкоподібних компонентів, зволоженням маси розчином полімеру з наступною екструзією, сферонізацією маси та сушінням отриманих сфероїдів.

5. Спосіб отримання множинної дозованої форми з модифікованим вивільненням за п. 4, який **відрізняється** тим, що отримані сфероїди покривають захисною оболонкою, що регулює вивільнення діючої речовини.

6. Спосіб отримання множинної дозованої форми з модифікованим вивільненням за п. 5, який **відрізняється** тим, що як оболонку використовують склад, який містить Eudragit L або Eudragit RS, або Eudragit RL, тальк та триетилцитрат.

7. Спосіб отримання множинної дозованої форми з модифікованим вивільненням за п. 6, який **відрізняється** тим, що замість Eudragit L використовують Eudragit NE 30D.

8. Множинна дозована форма з модифікованим вивільненням діючої речовини за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що отримані сфероїди пресують в таблетки.

9. Спосіб отримання фармацевтичної композиції у вигляді множинної дозованої форми з модифікованим вивільненням для перорального застосування за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що таблетки покривають захисною оболонкою, що регулює вивільнення діючої речовини.

10. Спосіб отримання фармацевтичної композиції у вигляді множинної дозованої форми з модифікованим вивільненням за п. 9, який **відрізняється** тим, що в складі захисної оболонки використовують гідроксипропілцелюлозу, тальк та TiO<sub>2</sub>.

11. Множинна дозована форма з модифікованим вивільненням за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що покриті та непокриті сфероїди у

(13) C2

(11) 96137

(19) UA

потрібному співвідношенні упаковують в желатинові капсули.

12. Дозована форма з модифікованим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона отри-

мана у вигляді таблетки методом прямого пресування 3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинату та допоміжних речовин.

Винахід належить до медицини та полягає у створенні нової лікарської форми з модифікованим вивільненням діючої речовини існуючого лікарського засобу мексидол (3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинат), яка містить активну лікарську речовину - мексидол, а також яка забезпечує негайне (зразу після ковтання) та продовжене (протягом 12 годин) вивільнення дози.

Лікарський препарат мексидол знайшов ефективне застосування в різних галузях клінічної медицини: неврології, психіатрії, кардіології, офтальмології, хірургії, стоматології, ендокринології та ін. Даний препарат може бути застосований як з метою швидкого досягнення терапевтичного ефекту, так і з метою зниження частоти побічних реакцій та скорочення строків перебування у стаціонарі.

Мексидол широко використовується у неврології та психіатрії. Це обумовлено оригінальним спектром нейротропної дії препарату на нейрональному рівні (анксиолітичні, протисудомні, антистресорні, церебропротекторні, протипаркінсонічні, антиамнестичні та протиалкогольні властивості). На судинному рівні мексидол покращує мозковий кровообіг, інгібує агрегацію тромбоцитів, підвищує антитромбогенний потенціал крові, знижує загальний рівень холестерину, чинить кардіопротекторну та антиатеросклеротичну дію.

Ефективний мексидол і при гострих порушеннях мозкового кровообігу, дисциркуляторної енцефалопатії, вегетосудинної дистонії, атеросклеротичних порушеннях функцій мозку та при інших станах, які супроводжуються гіпоксією тканин. Дія мексидолу показана як профілактична, так і лікувальна при даних захворюваннях.

Мексидол може бути використаний в комплексній терапії різних форм ішемічної хвороби серця (ІХС). Відзначено, що мексидол прискорює стабілізацію стенокардії, покращує клінічний перебіг інфаркту міокарда, зменшує вміст в крові ліпопротеїдів, підвищує антиангінальну ефективність нітратів, але не впливає на ефективність антагоністів кальцію та  $\beta$ -блокаторів. Виявлено позитивний вплив мексидолу на параметри діастолічної функції лівого шлуночка у хворих ІХС.

Висока терапевтична активність мексидолу, його здатність чинити позитивний вплив на ключові ланки патогенезу різних захворювань, відсутність значних побічних ефектів, широкий терапевтичний діапазон та низька токсичність, а також здатність потенціювати дію нейротропних препаратів з'явились основою для розробки лікарських препаратів на основі даної субстанції у різних формах. До теперішнього моменту розроблені та впроваджені у лікувальну практику такі лікарські засоби на основі субстанції мексидолу:

- 1) 5 % розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл;
- 2) таблетки по 125 мг, покриті оболонкою;
- 3) капсули по 100 мг.

Препарати у формі таблеток та препарати у формі капсул мексидолу при однократному застосуванні характеризуються швидкою елімінацією та через 4,7-5,0 годин практично не реєструються в організмі, що служить причиною для повторного застосування препарату.

Підтримка активної концентрації у плазмі протягом відносно тривалого періоду часу відбувається за допомогою прийому великих доз звичайних лікарських форм або введення їх декілька разів на добу. Такий підхід не є придатним, так як такі дози можуть створити токсичний та небажано високий вміст лікарського засобу в організмі хворого. Введення лікарського засобу з деякими тимчасовими інтервалами призводить до утворення коливання рівня лікарського засобу, так званої пікової та провальної дії. Такий підхід, як правило, пов'язаний з деякими можливими проблемами, такими як великий пік (токсична дія) та провальна дія (неактивний рівень лікарського засобу), що приводить до неефективності або невдачі лікування лікарськими засобами. В той же час хворим бажано мати постійну концентрацію введенного лікарського засобу в крові.

Задачею даного винаходу є розробка фармацевтичної композиції, яка містить мексидол як активний інгредієнт та характеризується регульованою швидкістю вивільнення. Дозована форма являє собою таблетку або капсулу, яка містить множинну кількість маленьких щільних сфероїдів (покритих та непокритих полімерною оболонкою), які містять сіль мексидолу як основного розчинного компоненту та допоміжні речовини.

Кожний сфероїд мексидолу згідно з цим винаходом створює окремий елемент, який вивільняє лікарський засіб з попередньо визначеною швидкістю.

Покриті та непокриті сфероїди, а також швидкокорозинні сфероїди (відповідно до даного винаходу) дозволяють виготовляти препарат в різних дозованих формах з регульованою швидкістю вивільнення. Вони можуть бути поміщені, наприклад, в тверді желатинові капсули або таблетки, при цьому будуть забезпечувати бажаний профіль розчинення *in vitro* та, відповідно, бажаний профіль концентрації у плазмі, а також тривалу дію. У тих випадках, коли сфероїди, які містять мексидол, таблетують, їх змішують з добавками, наприклад з мікрокристалічною целюлозою (МКЦ), крохмалем, повідоном або їх сумішшю у вигляді порошку або сфероїдів.

Щільні сфероїди, які містять мексидол, мають розмір 0,25 мм - 2 мм, переважно 0,35-1 мм. Основою матричних сфероїдів є гідрофобні та гідрофільні полімери або їх суміші. Як гідрофобний полімер використовують похідні целюлози: етилцелюлоза марки Pharm № 14 або № 22 з в'язкістю 12-16 мПа·сек або 18-24 мПа·сек, відповідно;

похідні акрилової кислоти, наприклад Eudragit NF, RL, RS або їх суміші, полівінілацетату, наприклад "Colicoat SR". Як гідрофільні полімери використовують ефіри целюлози: метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), полімери вінілпіролідону, наприклад Kollidon25/30SR, Kollidon90F SR.

Перша група сфероїдів (швидкорозчинні) містить 3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинат (мексидол), допоміжні речовини, такі як МКЦ, аеросил, стеарат магнію, ГПЦ. Склад сфероїдів підібраний так, що мексидол повністю вивільняється протягом 0,5-2 годин.

У другій групі сфероїд має ядро, яке містить мексидол, допоміжні речовини та полімерну оболонку, складену з рН чутливих полімерів (кополімер метакрилової кислоти та складного ефіру метакрилової кислоти - Eudragit L та Eudragit S) та/або рН-незалежних полімерів (Eudragit NF - складний ефір метакрилової кислоти), етилцелюлозу.

Полімерна оболонка може містити пластифікатори, наповнювачі, пігменти та водорозчинні полімерні матеріали, які будуть регулювати вивільнення мексидолу протягом 2-8 годин.

Третя група сфероїдів являє собою матричний сфероїд, який містить мексидол, полімерну матрицю, допоміжні речовини. Сфероїди можуть бути покриті полімерною оболонкою.

Як утворюючи матрицю полімери можуть використовуватися гідрофобні рН-незалежні полімери: Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit RS, етилцелюлоза в суміші з гідрофільними полімерами (ГПЦ, ГПМЦ, ПВП). Для заявленої лікарської форми переважним гідрофобним полімером є Eudragit NE у кількості 10,0-20,0 мас. % у суміші з гідрофільною ГПЦ у кількості 2,0-6,0 мас. %. Вивільнення мексидолу з третьої групи сфероїдів відбувається рівномірно за 5-14 годин.

Як допоміжні речовини можуть використовуватися будь-які фармацевтичні припустимі наповнювачі, розчинники, зв'язуючі, ковзкі речовини та лубриканти.

Ще однією задачею винаходу є розробка способу виготовлення дозованої форми з регульованим вивільненням діючої речовини.

Сфероїди готують таким чином: мексидол, мікрокристалічну целюлозу та інші добавки, наприклад аеросил, стеарат магнію, ретельно перемішують в змішувачі. Потім додають зв'язуючий

розчин, наприклад водний розчин ГПЦ, та перемішують до утворення однорідної пластичної маси. Масу пропускають через екструдер для отримання екструдату з діаметром 0,75 мм.

Вологий екструдат завантажують в "сферонізатор" з поворотним диском діаметром 15 см та швидкістю обертання 1500 об/хв. Тривалість сферонізації складає 10 хв. Потім сфероїди сушать при температурі 50-60 °С, пропускають через сита, відбирають сфероїди діаметром 0,5-0,8 мм.

Потім частину сфероїдів (або всі) покривають сумішшю у вигляді розчину в органічному розчиннику або водяною дисперсією полімеру.

Для кожної групи отриманих сфероїдів визначають профіль розчинення та на основі отриманих даних розраховують необхідне співвідношення сфероїдів у капсулі або таблетці для досягнення необхідного профілю розчинення готової лікарської форми (таблетки або капсули). Профіль розчинення отримують, використовуючи апарат 2 фармакопії США (USP апарат 2): об'єм середовища розчинення - 900 мл; швидкість обертання мішалки - 50 об/хв.; температура ванни - 37±0,5 °С. Середовище розчинення 0,1 N HCl° - протягом 2 год., решта часу - фосфатний буфер рН 6,8. Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1.

Приготування швидкорозчинних сфероїдів.

Склад сфероїдів, мас. %:

Мексидол -	60,0 %
МКЦ -	32,0 %
ГПЦ -	4,0 %
Аеросил -	2,0 %
Стеарат магнію -	1,0 %
Янтарна кислота -	1,0 %
Вода	- решта.

В ємності змішують мікрокристалічну целюлозу (МКЦ), гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ) або ГПМЦ, аеросил, магній стеариновий та янтарну кислоту (Суміш А). Потім додають мексидол та перемішують (суміш Б). Суміш Б завантажують у змішувач, додають воду та перемішують протягом 5 хв. Готовий екструдат завантажують в сферонізатор. Час сферонізації складає 2-5 хв. Готові сферичні гранули сушать на повітрі 24 години, потім поміщають на 24 години у сушильну шафу (40 °С).

Розчинення швидкорозчинних сфероїдів:

Час, хв	0	15	30	45	60	75
Кількість, %	0	70,12	101,0	101,0	101,0	102,0

Профіль розчинення швидкорозчинних сфероїдів показаний на фігурі 1.

Приклад 2.

Приготування сфероїдів на матричній основі.

Склад сфероїдів, мас. %:

Мексидол -	50,0 %
МКЦ -	27,0 %
ГПЦ -	4,0 %

Аеросил -	2,0 %
Стеарат магнію -	1,0 %
Янтарна кислота -	1,0 %
Eudragit NE30D-	15,0 %

Технологія отримання сфероїдів на матричній основі аналогічна прикладу 1 з використанням дисперсії Eudragit NE30D.

Розчинення сфероїдів:

Час, година	0	1	2	4	8	12
Кількість, %	0	50,21	70,11	85,10	101,0	101,0

Профіль розчинення сфероїдів показаний на фігурі 2.

Приклад 3.

Нанесення оболонки, що регулює вивільнення діючої речовини, на швидкорозчинні сфероїди.

На сфероїди, приготовані відповідно до прикладу 1 наносять оболонку, що регулює вивільнен-

ня діючої речовини. Покриття здійснюють в апараті для сферонізації. Розчин покриття містить Eudragit NE30D як оболонкоутворювач.

Розчинення сфероїдів, покритих оболонкою, що регулює вивільнення діючої речовини:

Час, година	0	1	2	4	8	12
Кількість, %	0	20,11	35,13	55,21	85,14	100,0

Технологія нанесення оболонки, що регулює вивільнення: сфероїди засипають в сферонізатор, вмикають подачу теплого повітря (температура вхідного повітря повинна бути 41-43 °C), потім через форсунку розпорошують розчин покриття. Щоб уникнути злипання сфероїдів в процесі нанесення оболонки на сфероїди під час процесу додають тальк.

Профіль розчинення сфероїдів показаний на фігурі 3.

Приклад 4.

Нанесення оболонки, що регулює вивільнення діючої речовини, на швидкорозчинні сфероїди.

Отримані висушені сфероїди відповідно до прикладу 1 покривають оболонкою, що регулює вивільнення препарату. Покриття сфероїдів здійснюють за допомогою сферонізатора розчином, який містить Eudragit L30D-55 або Eudragit L100-55. Розчином покриття є 30 % водна дисперсія Eudragit L30D-55, пластифікатор - триетилцитрат, або Eudragit L100-55 (спиртовий), триетилцитрат та тальк.

Розчинення сфероїдів, покритих захисною оболонкою:

Час, година	0	1	2	4	8	12
Кількість, %	0	3,12	8,20	101,0	102,0	103,0

Технологія нанесення оболонки, що регулює вивільнення: сфероїди засипають в сферонізатор, включають подачу теплого повітря (температура вхідного повітря повинна бути 41-43 °C), через форсунку розпорошують розчин покриття. Щоб уникнути злипання сфероїдів в процесі нанесення оболонки на сфероїди під час процесу додають тальк.

Профіль розчинення сфероїдів, покритих оболонкою, показаний на фігурі 4.

Приклад 5.

Нанесення оболонки, що регулює вивільнення діючої речовини, на сфероїди, приготовані на матричній основі.

Сфероїди, приготовані відповідно до прикладу 2, покривають регулюючою вивільнення оболонкою. Покриття здійснюють розчином, який містить Eudragit NE30D.

Розчинення покритих сфероїдів, приготованих на матричній основі:

Час, година	0	1	2	4	8	12
Кількість, %	0	9,12	18,19	35,11	65,21	95,33

Технологія нанесення оболонки, що регулює вивільнення: сфероїди засипають в сферонізатор, включають подачу теплого повітря (температура вхідного повітря повинна бути 41-43 °C), через форсунку розпорошують розчин покриття. Щоб уникнути злипання сфероїдів в процесі нанесення оболонки на сфероїди під час процесу додають тальк.

Профіль розчинення сфероїдів, покритих оболонкою, показаний на фігурі 5.

Приклад 6.

Нанесення оболонки, що регулює вивільнення діючої речовини, на сфероїди, приготовані на матричній основі.

Сфероїди, приготовані відповідно до прикладу 2, покривають захисною оболонкою, до складу якої входить Eudragit L30D-55 або Eudragit L100-55. Розчином покриття є 30 % водна дисперсія Eudragit L30D-55, пластифікатор - триетилцитрат, або Eudragit L100-55 (спиртовий), триетилцитрат та тальк.

Розчинення покритих сфероїдів, приготованих на матричній основі:

Час, година	0	1	2	4	8	12
Кількість, %	0	2,33	3,14	70,21	85,18	95,11

Технологія нанесення оболонки, що регулює вивільнення: сфероїди засипають в сфероніза-

тор, включають подачу теплого повітря (температура вхідного повітря повинна бути 41-43 °C),

через форсунку розпорошують розчин покриття. Щоб уникнути злипання сфероїдів в процесі нанесення оболонки на сфероїди під час процесу додають тальк.

Профіль розчинення сфероїдів, покритих оболонкою, показаний на фігурі 6.

Приклад 7.

Час, година	0	1	2	4	8	12
Кількість, %	0	20,11	35,13	55,24	85,21	102,0

Профіль розчинення таблеток з покритими сфероїдами показаний на фігурі 7.

Приклад 8.

Приготування таблеток з покритими сфероїдами та нанесення оболонки, що регулює вивільнення, на отримані таблетки.

Технологія приготування аналогічна прикладу 7, тільки отримані таблетки покривають регулюю-

Час, година	0	1	2	4	8	12
Кількість, %	0	17,11	33,12	55,24	85,31	102,0

Профіль розчинення таблеток, покритих оболонкою, що регулює вивільнення діючої речовини, з покритими сфероїдами, показаний на фігурі 8.

Приклад 9.

Приготування желатинових капсул, які містять сфероїди, покриті регулюючою вивільнення діючої речовини оболонкою.

Час, година	0	1	2	4	8	12
Кількість, %	0	17,31	33,17	55,23	85,22	103,0

Профіль розчинення капсул показаний на фігурі 9.

Приклад 10.

Приготування таблеток з модифікованим характером вивільнення діючої речовини методом прямого пресування.

Склад таблетки, мас. %:

Мексидол -	60,0 %
МКЦ -	13,5 %
ГПМЦ -	20,0 %
ПВП -	2,5 %

Приготування таблеток з покритими сфероїдами.

Отримані сфероїди відповідно до прикладів 1,2, 3,4, 5,6 пресують в таблетки.

Співвідношення сфероїдів в таблетці: 5-20÷80-95 %.

Розчинення таблеток:

чою вивільнення оболонкою, яка містить ГПЦ. Співвідношення сфероїдів у таблетці: 5-20÷80-95 %.

Технологія нанесення покриття на таблетки аналогічна технології покриття оболонкою сфероїдів.

Розчинення покритих таблеток:

Технологія приготування аналогічна прикладу 7, тільки отримані сфероїди (покриті оболонкою) у необхідному співвідношенні запаковують в желатинові капсули. Співвідношення сфероїдів в капсулі: 5-20÷80-95 %.

Розчинення желатинових капсул:

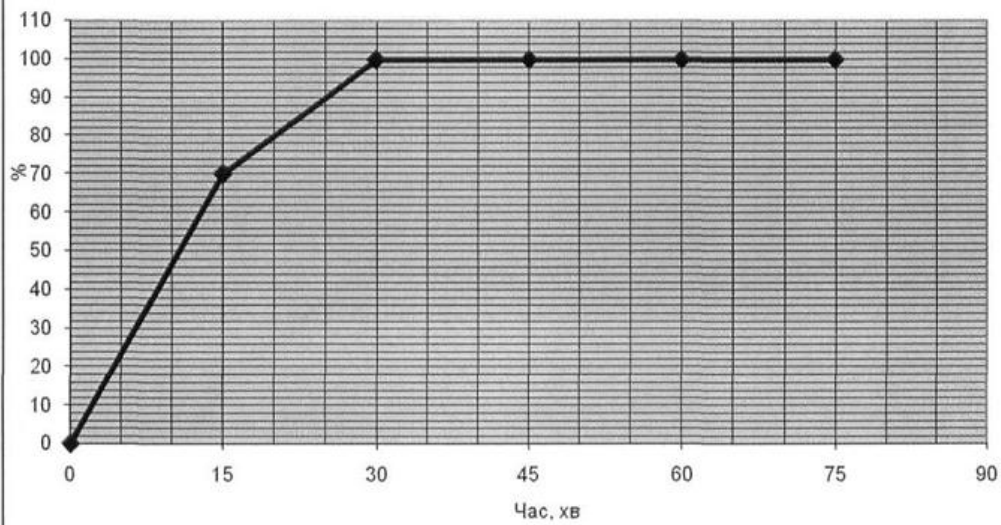
Аеросил -	2,0 %
Стеарат магнію -	1,0 %
Янтарна кислота -	1,0 %

Технологія приготування: в ємності ретельно перемішують МКЦ, ГПМЦ, ПВП, аеросил, стеарат магнію та янтарну кислоту. Потім додають мексидол (3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинат), вимішують до однорідної маси та пресують таблетки.

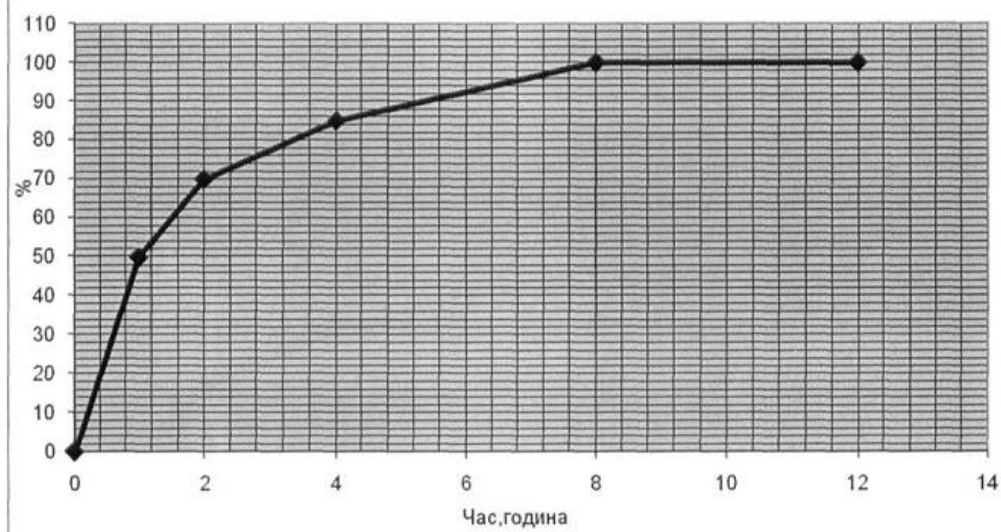
Розчинення таблеток, отриманих методом прямого пресування:

Час, години	0	1	2	4	8	12	16
Кількість, %	0	18,2	30,12	40,86	62,3	79,6	96,4

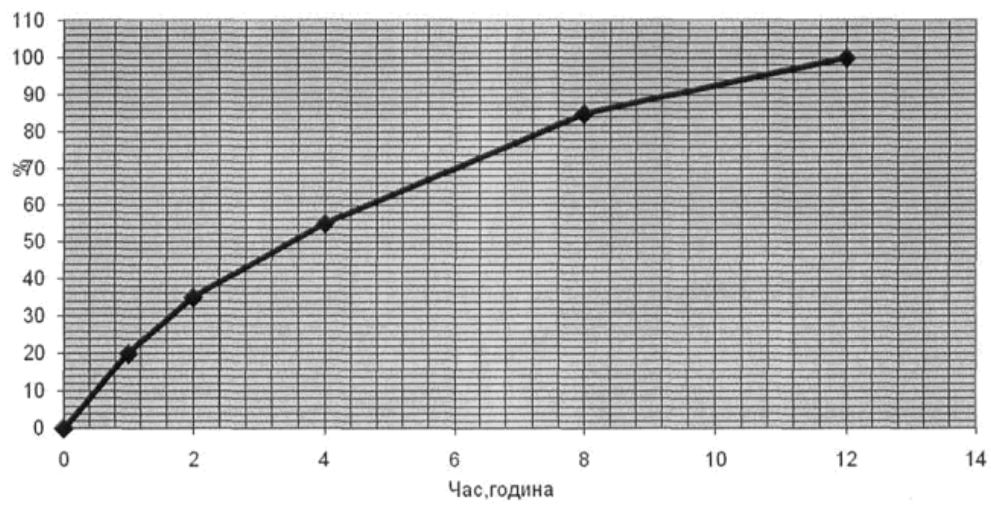
Профіль розчинення таблеток показаний на фігурі 10.



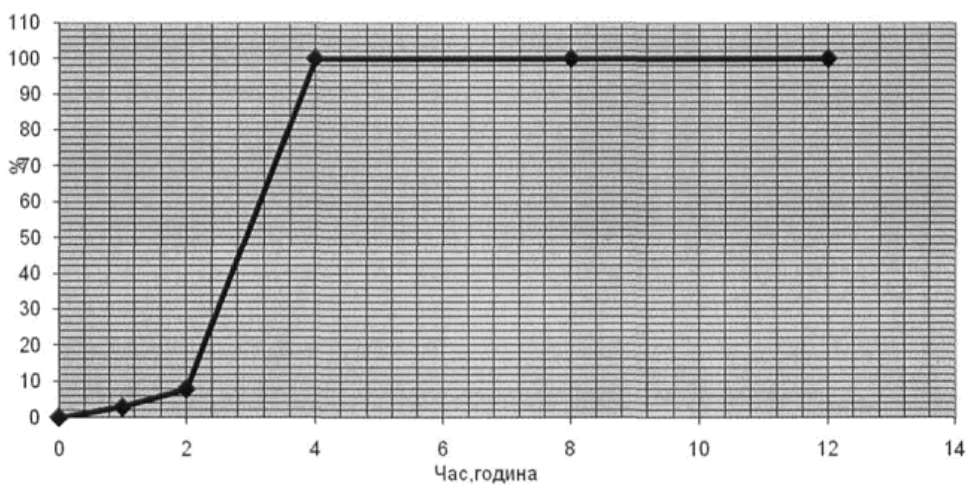
Фіг. 1. Розчинення швидко розчинних сфероїдів.



Фіг. 2. Розчинення сфероїдів на матричній основі.

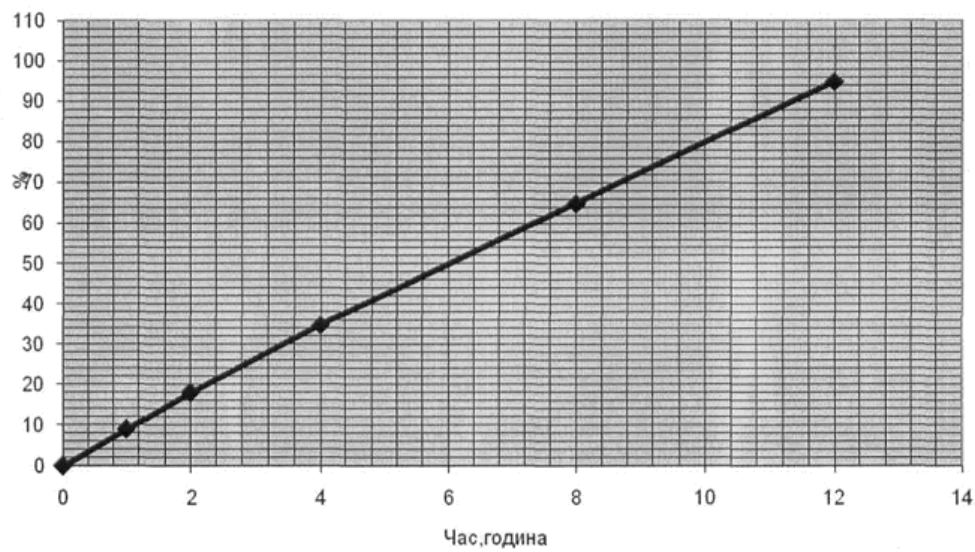


Фіг. 3. Розчинення швидкокорозчинних сфероїдів, покритих оболонкою, регулюючою звільнення діючої речовини.

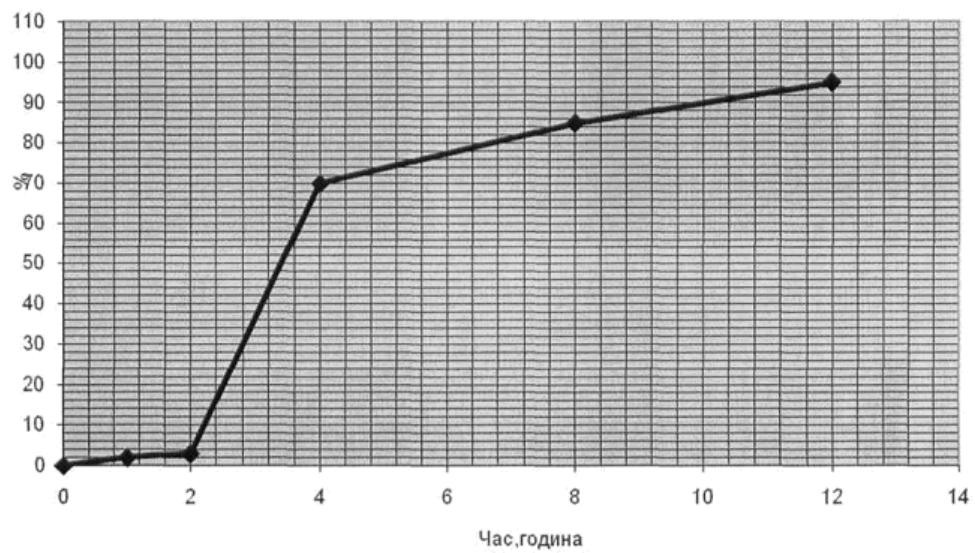


Фіг. 4. Розчинення швидкокорозчинних сфероїдів, покритих оболонкою, регулюючою звільнення діючої речовини.



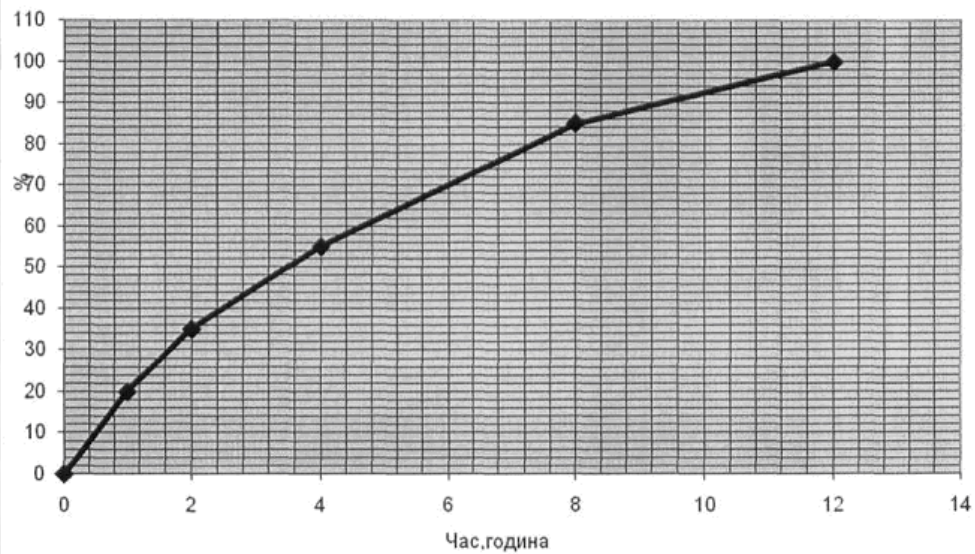


Фіг. 5. Розчинення матричних сфероїдів, покритих оболонкою, регулюючою звільнення діючої речовини.

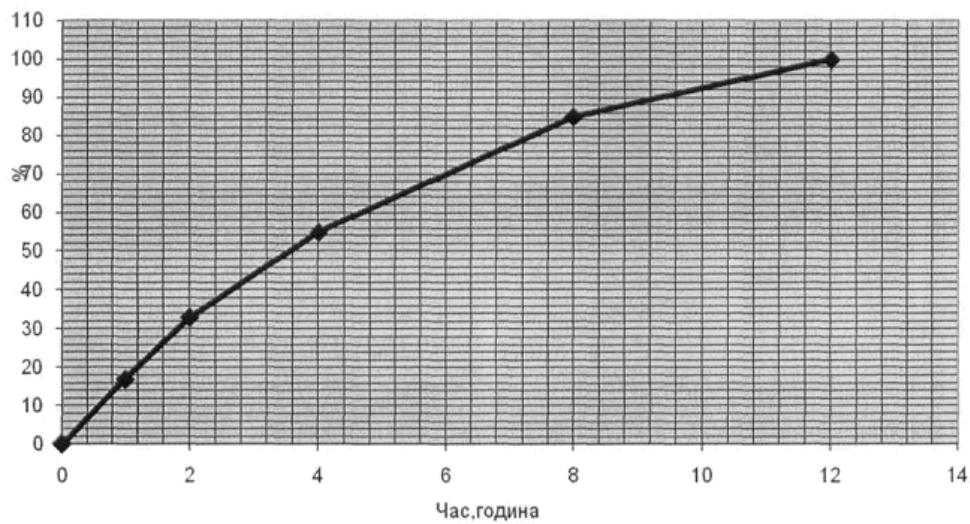


Фіг. 6. Розчинення матричних сфероїдів, покритих оболонкою, регулюючою звільнення діючої речовини.





Фіг. 7. Розчинення таблеток, які містять сфероїди, покриті оболонкою, регулюючою звільнення діючої речовини.



Фіг. 8. Розчинення таблеток, покритих захисною оболонкою та які містять сфероїди, покриті оболонкою, регулюючою звільнення діючої речовини.

